

## UPUTSTVO ZA LEK

▲  
Dormicum<sup>®</sup>, rastvor za injekciju, 5 mg/5mL

▲  
Dormicum<sup>®</sup>, rastvor za injekciju, 15 mg/3mL

### **midazolam**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

– .

### **U ovom uputstvu pročit ćete:**

1. Šta je lek Dormicum i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Dormicum
3. Kako se primenjuje lek Dormicum
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Dormicum
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Dormicum i čemu je namenjen

Dormicum (midazolam) pripada grupi lekova koji su poznati kao benzodiazepini. To je lek sa kratkotrajnim dejstvom koji se koristi za izazivanje sedacije (stanje smirenosti, pospanosti ili spavanja) i ublažava anksioznost i mišićnu napetost.

Ovaj lek se koristi za:

- Sedaciju uz očuvanu svest (smirenost i pospanost dok ste u budnom stanju tokom dijagnostičke procedure ili medicinskog zahvata) kod odraslih i dece.
- Sedaciju u jedinicama intenzivne nege kod odraslih i dece.
- Anesteziju kod odraslih, kada se koristi sam ili sa drugim lekovima.
- Premedikaciju (lek se koristi za izazivanje opuštenosti, smirenosti i pospanosti pre uvođenja u anesteziju) kod odraslih i dece.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Dormicum

### Lek Dormicum ne smete primati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (navedene u odeljku 6).
- Ukoliko ste alergični na druge benzodiazepine, kao što su diazepam ili nitrazepam.
- Ukoliko imate ozbiljne teškoće prilikom disanja, a treba da primite lek Dormicum za izazivanje sedacije uz očuvanu svest.

Ne smete koristiti lek Dormicum ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što dobijete ovaj lek.

### Upozorenja i mere opreza

#### Deca i bebe

Ako će Vašem detetu biti dat ovaj lek:

- Posebno je važno da kažete lekaru ili medicinskoj sestri ako Vaše dete ima kardiovaskularnu bolest (probleme sa srcem). Stanje Vašeg deteta će biti pažljivo praćeno, a doza će biti posebno prilagođena.
- Deca moraju biti pažljivo praćena. Za odojčad i bebe mlađe od 6 meseci, ovo uključuje praćenje disanja i koncentracije kiseonika.

#### Odrasli

Pre nego što Vam bude dat lek Dormicum, obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru:

- Ako imate više od 60 godina.
- Ako imate hroničnu bolest (kao što su problemi sa disanjem ili poremećaji bubrega, jetre ili srca).
- Ako ste iscrpljeni (imate oboljenje zbog koje se osećate veoma slabo, iznureno i imate manjak energije).
- Ako imate mijasteniju gravis (neuromišićna bolest koja dovodi do mišićne slabosti).
- Ako redovno pijete velike količine alkohola ili ste imali problema sa alkoholizmom u prošlosti.
- Ako redovno uzimate drogu ili ste imali problema sa zavisnošću u prošlosti
- Ako ste trudni ili mislite da ste možda trudni (videti odeljak „Trudnoća i dojenje“).

Ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas, ili ukoliko niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što dobijete Dormicum.

#### Drugi lekovi i Dormicum

Molimo Vas da obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se dobijaju bez lekarskog recepta i biljne lekove.

To je izuzetno važno s obzirom na to da istovremeno uzimanje više lekova može da pojača ili oslabi njihovo dejstvo.

Posebno obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ukoliko uzimate bilo koji od sledećih lekova:

- trankilizere (lekove protiv uznemirenosti ili lekove koji Vam pomažu da zaspate)
- hipnotike (lekove koji izazivaju san)

- sedative (lekove koji umiruju ili izazivaju pospanost)
- antidepressive (lekove protiv depresije)
- narkotične analgetike (veoma jaka sredstva protiv bolova)
- antihistaminike (za lečenje alergije)
- lekove za lečenje gljivičnih infekcija (ketokonazol, vorikonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol)
- makrolidne antibiotike (kao što su eritromicin ili klaritromicin)
- diltiazem (koristi se za lečenje visokog krvnog pritiska)
- lekove za lečenje HIV infekcije koji se nazivaju inhibitori proteaze (kao što je sakvinavir)
- atorvastatin (koristi se za lečenje povišenog holesterola)
- rifampicin (koristi se za lečenje mikobakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza)
- biljni lek – kantarion

Ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas, ili ukoliko niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što dobijete Dormicum.

### **Operacije**

Ako ćete dobiti inhalacioni anestetik (onaj koji udišete) pre operacije ili zubarske intervencije, važno je da kažete Vašem lekaru ili zubaru da Vam je dat lek Dormicum.

### **Primena leka Dormicum sa hranom, pićima i alkoholom**

Nemojte piti alkohol ukoliko ste dobili Dormicum. Alkohol može da poveća sedativno dejstvo leka Dormicum i može izazvati probleme sa disanjem.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Obavestite Vašeg lekara ako ste trudni ili mislite da ste trudni, kako bi mogao da odluči da li je ovaj lek pogodan za Vas.

Lek Dormicum može preći u majčino mleko pa stoga nemojte dojiti 24 sata nakon primene ovog leka.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

- Nemojte voziti i upravljati mašinama do potpunog oporavka. Vaš lekar će Vas posavetovati kada možete ponovo započeti sa ovim aktivnostima.
- Lek Dormicum može izazvati pospanost, zaboravnost ili može uticati na Vašu koncentraciju i koordinaciju. Ovo se može odraziti na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
- Nakon što primite lek Dormicum uvek bi trebalo da budete u pratnji odgovorne odrasle osobe.

### **Lek Dormicum sadrži natrijum**

Lek Dormicum sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po ampuli (mala staklena bočica), tako da je u suštinski „bez natrijuma“.

## **3. Kako se primenjuje lek Dormicum**

Lek Dormicum mogu primenjivati samo iskusni zdravstveni radnici (lekari ili medicinske sestre) u prostoru (bolnica, klinika ili operaciona sala) u potpunosti opremljenom za nadzor pacijenata i zbrinjavanje disanja, rada srca i cirkulacije (kardiovaskularne funkcije) i za prepoznavanje znakova i zbrinjavanje očekivanih neželjenih dejstava anestezije.

### **Doziranje i način primene**

#### **Odrasli**

Vaš lekar će odlučiti o odgovarajućoj dozi za Vas. Doze zavise od razloga lečenja i potrebnog nivoa sedacije. Vaša telesna masa, starost, opšte zdravstveno stanje, odgovor na lek Dormicum, kao i činjenica da li su Vam istovremeno potrebni i drugi lekovi takođe će uticati na dozu koju ćete primiti.

Ukoliko treba da dobijete snažna sredstva protiv bolova, prvo ćete dobiti njih, a potom svoju dozu leka Dormicum koja će biti posebno prilagođena za Vas.

### **Dormicum se primenjuje na jedan od četiri različita načina:**

- sporom injekcijom u venu (intravenska injekcija)
- putem cevčice u venu (intravenska infuzija)
- injekcijom u mišić (intramuskularna injekcija)
- u završni deo debelog creva (rektum)

Nakon lečenja na putu do kuće uvek bi trebalo da budete u pratnji odgovorne odrasle osobe.

### **Deca i bebe**

- Kod odojčadi i beba mlađih od 6 meseci lek Dormicum se jedino preporučuje za sedaciju u jedinicama intenzivne nege. Doza se daje postepeno u venu.
- Deci od 12 godina i mlađoj, lek Dormicum se obično daje u venu. Kada se lek Dormicum koristi za premedikaciju (za izazivanje opuštenosti, smirenosti i pospanosti pre uvođenja u anesteziju) može se dati u zadnji deo debelog creva (rektum).

### **Ako ste primili više leka Dormicum nego što treba**

Lek će Vam dati lekar ili medicinska sestra. Ukoliko slučajno dođe do predoziranja, to može dovesti do:

- osećaja pospanosti
  - gubitka koordinacije (ataksija) i refleksa
  - problema sa govorom (dizartrija)
  - nevoljnih pokreta očiju (nistagmus)
  - niskog krvnog pritiska (hipotenzija)
- prestanaka disanja (apneja) i kardiorespiratorne depresije (usporavanje ili prestanak disanja i otkucaja srca) i kome.

### **Ako naglo prestanete da primete lek Dormicum**

Nakon dugotrajne terapije lekom Dormicum, možete:

- Postati tolerantni na lek Dormicum. Lek postaje manje efikasan i ne deluje tako dobro na Vas.
- Postati zavisni od ovog leka i imati simptome obustave (videti u nastavku)

Vaš lekar će Vam postepeno smanjivati dozu kako bi se izbegla pojava ovih simptoma.

### ***Simptomi obustave:***

Benzodiazepinski lekovi, kao što je lek Dormicum, mogu izazvati zavisnost ako se dugotrajno primenjuju (na primer u jedinicama intenzivne nege). To znači da ukoliko se terapija naglo obustavi ili se doza previše brzo smanji, možete imati simptome obustave. Ovi simptomi mogu uključivati:

- glavobolju
- bol u mišićima
- osećanje velike zabrinutosti (anksioznost), napetosti, nemira, konfuzije ili razdražljivosti (iritabilnost)
- probleme sa spavanjem (nesanica)
- promene raspoloženja
- halucinacije (kada vidite i moguće čujete stvari koje zapravo nisu prisutne)
- grčeve (konvulzije).

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

**Prestanite sa uzimanjem leka Dormicum i odmah se javite lekaru ukoliko primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava. Ona mogu ugroziti život i možda će Vam biti potrebno hitno lečenje:**

- Anafilaktički šok (životno-ugrožavajuća alergijska reakcija). Znači mogu uključivati: iznenadni osip, svrab ili zrnast osip (koprivnjača) i oticanje lica, usana, jezika ili drugih delova tela.  
Takođe možete imati kratak dah, zviždanje u plućima ili probleme sa disanjem.
- Srčani udar (srčani zastoј). Znači mogu uključivati bol u grudima koji može se širiti do vrata i ramena i niz levu ruku.

- Problemi sa disanjem ili komplikacije (ponekad uzrokuju prestanak disanja).
- Gušenje i iznenadna blokada disajnih puteva (laringospazam).

Verovatnoća javljanja životno-ugrožavajućih neželjenih dejstava je veća kod odraslih osoba starijih od 60 godina i kod onih koji već imaju poteškoće sa disanjem ili probleme sa srcem, posebno kada se injekcija primjenjuje prebrzo ili se daje visoka doza.

### **Ostala moguća neželjena dejstva**

#### ***Poremećaji imunskog sistema:***

- generalizovane alergijske reakcije (reakcije kože, reakcije kardiovaskularnog sistema, zviždanje usled otežanog disanja)

#### ***Uticaji na ponašanje:***

- agitacija
- nemir
- odbojnost, bes ili agresija
- uzbuđenost.

#### ***Mišićni poremećaji:***

- mišićni spazmi (grčevi)
- mišićni tremor (drhtanje mišića koje ne možete da kontrolišete).

#### ***Mentalni poremećaji i poremećaji nervnog sistema:***

- konfuzija
- euforija (prekomeran osećaj sreće ili uzbuđenosti)
- halucinacije (kada vidite i moguće čujete stvari koje zapravo nisu prisutne)
- pospanost i produžena sedacija
- smanjena budnost
- glavobolja
- vrtoglavica
- otežana mišićna koordinacija
- grčevi (konvulzije) kod prevremeno rođenih i novorođenih beba
- privremeni gubitak pamćenja. Koliko dugo će to trajati zavisi od primenjene doze leka Dormicum, a ovi događaji se mogu javiti i posle Vašeg lečenja. U izolovanim slučajevima ovakvo stanje je bilo produženo (dugo je trajalo).
- Zavisnost, zloupotreba

#### ***Poremećaji srca i cirkulacije:***

- nizak krvni pritisak
- usporen srčani ritam
- crvenilo lica i vrata, nesvestica, glavobolja.

#### ***Poremećaji disanja:***

- kratak dah
- štućanje.

#### ***Poremećaji želuca, creva i usta:***

- osećaj mučnine ili mučnina
- zatvor (opstipacija)
- suva usta.

#### ***Poremećaji na koži:***

- osip

- koprivnjača (zrnast osip)
- svrab.

**Reakcije na mestu primene:**

- crvenilo
- otok kože
- krvni ugrušci ili bol na mestu injekcije.

**Povrede:**

- Pacijenti koji uzimaju benzodiazepine imaju povećan rizik od padova i lomova kostiju. Rizik je povećan kod starijih i kod osoba koje uzimaju druge sedative (uključujući alkohol).

**Opšti poremećaji:**

- zamor.

**Stariji pacijenti:**

- Po život opasna neželjena dejstva su češća kod odraslih osoba iznad 60 godina starosti i kod onih koji već imaju poteškoća sa disanjem ili problema sa srcem, posebno kada se injekcija daje prebrzo ili u visokoj dozi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navđena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. Kako čuvati lek Dormicum

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Dormicum posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju, nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Način čuvanja: Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pripremljeni rastvor ostaje fizički i hemijski stabilan tokom 24 sata na sobnoj temepraturiu ili 3 dana na 5 °C. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primentiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako je rastvaranje/razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Dormicum

Dormicum 5mg/5mL: jedna ampula (5mL) sadrži 5mg midazolama.  
Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 1 mg midazolama (u obliku midazolam-hlorida koji se formira *in situ*)

Dormicum 15mg/3mL: jedna ampula (3mL) sadrži 15mg midazolama.  
Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 5 mg midazolama (u obliku midazolam-hlorida koji se formira *in situ*)

### Pomoćne supstance:

Natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina 37%; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Dormicum i sadržaj pakovanja

#### Dormicum 5mg/5mL

Bistar, bezbojan do bledo žut rastvor, bez mirisa ili slabog mirisa.

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula i Uputstvo za lek.

#### Dormicum 15mg/3mL

Bistar rastvor bez vidljivih čestica, bez mirisa ili slabog mirisa.

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

### Nosilac dozvole i proizvođač

#### **Proizvođač**

F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD  
Grenzacherstrasse 124  
Bazel, Švajcarska

#### **Nosilac dozvole**

ROCHE D.O.O. BEOGRAD  
Milutina Milankovića 11a  
Beograd

#### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Jun 2017.

#### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

#### **Broj i datum dozvole:**

Dormicum 5mg/5 mL: 515-01-05233-16-001 od 07.08.2017.  
Dormicum 15mg/3mL: 515-01-05234-16-001 od 07.08.2017.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

## KLINIČKI PODACI

### Terapijske indikacije

Dormicum je lek za uspavljivanje sa kratkotrajnim dejstvom koji je indikovao:

*Kod odraslih:*

- **Sedacija** dok je pacijent svestan pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih procedura sa lokalnom anestezijom ili bez nje.
- **Anestezija**
  - Premedikacija pre indukcije anestezije
  - Indukcija anestezije
  - Kao sedativna komponenta kod kombinovane anestezije.
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

*Kod dece:*

- **Sedacija dok je pacijent svestan** pre i tokom dijagnostičkih ili terapijskih procedura sa ili bez lokalne anestezije.
- **Anestezija**
  - Premedikacija pre indukcije anestezije
- **Sedacija u jedinicama intenzivne nege**

### Doziranje i način primene

#### STANDARDNO DOZIRANJE

Midazolam je lek sa snažnim sedativnim dejstvom koji zahteva titraciju i sporu primenu. Titracija se strogo preporučuje kako bi se bezbedno postigao željeni nivo sedacije u skladu sa kliničkim potrebama, fizičkim stanjem, starošću pacijenta i lekovima koji se istovremeno primenjuju. Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, slabih - iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima i pedijatrijskih pacijenata, dozu treba pažljivo odrediti, a faktore rizika vezane za svakog pacijenta pojedinačno treba uzeti u obzir. Standardno doziranje je navedeno u tabeli u nastavku.

Indikacija	Odrasli <60	Odrasli ≥60 /iscrpljeni ili hronično oboleli	Deca
Sedacija dok je pacijent svestan	<b>i.v.</b> Inicijalna doza: 2-2,5 mg Doze titriranja: 1 mg Ukupna doza: 3,5-7,5 mg	<b>i.v.</b> Inicijalna doza: 0,5-1 mg Doze titriranja: 0,5-1 mg Ukupna doza: <3,5 mg	<b>i.v. kod pacijenata od 6 meseci do 5 godina</b> Inicijalna doza: 0,05-0,1 mg/kg Ukupna doza: <6mg <b>i.v. kod pacijenata od 6-12 godina</b> Inicijalna doza: 0,025-0,05 mg/kg Ukupna doza: <10mg



			<b>Rektalno kod dece &gt; 6 meseci</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>i.m. kod dece 1-15 godina</b> 0,05-0,15 mg/kg
Premedikacija u anesteziji	<b>i.v.</b> 1-2 mg ponovljeno <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Početna doza: 0,5 mg Spora titracija ako je potrebno <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>Rektalno kod dece &gt; 6 meseci</b> 0,3-0,5mg/kg <b>i.m. kod dece 1-15 godina</b> 0,08-0,2mg/kg
Indukcija anestezije	<b>i.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 bez premedikacije)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 bez premedikacije)	
Sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji	<b>i.v.</b> intermitentne doze od 0,03-0,1mg/kg ili kontinuirana infuzija od 0,03-0,1 mg/kg/h	<b>i.v.</b> doze niže od preporučenih kod odraslih < 60 godina	
Sedacija u jedinici intenzivne nege	<b>i.v.</b> Udarana doza: 0,03-0,3 mg/kg sa povećanjem za po 1-2,5 mg Doza održavanja: 0,03-0,2 mg/kg/h		<b>i.v. kod novorođenčadi &lt; 32 nedelje gestacione starosti</b> 0,03 mg/kg/h <b>i.v. kod novorođenčadi &gt; 32 nedelje i dece uzrasta do 6 meseci</b> 0,06 mg/kg/h <b>i.v. kod dece &gt; 6 meseci</b> Udarana doza: 0,05 – 0,2 mg/kg Doza održavanja: 0,06-0,12 mg/kg/h

### Doziranje kod sedacije svesnih pacijenata

Za postizanje sedacije uz očuvanu svest pre dijagnostičkih ili hirurških intervencija, midazolam se primenjuje intravenski (i.v.). Doza mora da bude individualno određena i titrirana i ne sme se primenjivati brzo ili pojedinačnom bolus injekcijom. Razvoj sedacije može da se razlikuje individualno u zavisnosti od fizičkog stanja pacijenta i detalja vezanih za doziranje (npr. brzina primene, veličina doze). Ukoliko je potrebno, naredne doze se mogu primenjivati prema individualnim potrebama. Dejstvo nastupa približno 2 minuta posle injekcije. Maksimalni efekat se postiže za oko 5 do 10 minuta.

#### Odrasli

Intravensku (i.v.) injekciju midazolama treba dati polako, brzinom od približno 1 mg u 30 sekundi.

Kod odraslih osoba, mlađih od 60 godina, inicijalna doza je 2 do 2,5 mg i ona se primenjuje 5 do 10 minuta pre početka procedure. Dodatne doze od 1 mg se mogu primenjivati po potrebi. Utvrđeno je da se srednja vrednost ukupne doze kreće između 3,5 i 7,5 mg. Ukupna doza veća od 5 mg obično nije neophodna.

Kod odraslih osoba, starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, početna doza treba biti smanjena na 0,5 - 1 mg i primenjena 5-10 minuta pre započinjanja procedure. Dalje doze od 0,5 do 1 mg se mogu primeniti po potrebi. S obzirom na to da se maksimalni efekat kod ovih pacijenata postiže sporije, dodatne doze midazolama treba titrirati vrlo sporo i pažljivo. Ukupna doza veća od 3,5 mg obično nije potrebna.

## Deca

*Intravenska (i.v.) primena:* midazolam treba lagano titrirati do željenog kliničkog dejstva. Inicijalnu dozu midazolama treba primeniti tokom 2-3 minuta. Treba sačekati dodatnih 2 do 5 minuta kako bi se u potpunosti procenilo sedativno dejstvo pre nego što se započne postupak primene ponovljene doze. Ukoliko je neophodna dodatna sedacija, nastaviti sa titracijom uz postepeno povećavanje doze sve dok se ne dostigne potreban nivo sedacije. Kod novorođenčadi i male dece mlađe od 5 godina, mogu biti potrebne značajno veće doze (mg/kg) nego kod starije dece i adolescenata.

- *Pedijatrijski pacijenti mlađi od 6 meseci:* deca mlađa od 6 meseci su posebno osetljiva na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju. Iz tog razloga se upotreba sedacije, dok je dete svesno, ne preporučuje kod dece mlađe od 6 meseci.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 meseci do 5 godina:* inicijalna doza od 0,05 do 0,1 mg/kg. Da bi se postigao željeni efekat može biti neophodna ukupna doza do 0,6 mg/kg, ali ukupna doza ne sme da prelazi 6 mg. Veće doze mogu biti povezane sa produženom sedacijom i rizikom od hipoventilacije.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 12 godina:* inicijalna doza je 0,025 do 0,05 mg/kg. Može biti potrebna ukupna doza do 0,4 mg/kg do maksimalno 10 mg. Produžena sedacija i rizik od hipoventilacije mogu nastati posle primene većih doza.
- *Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 12 do 16 godina:* doziranje treba da bude kao i kod odraslih pacijenata.

*Rektalna primena:* ukupna doza midazolama se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg. Rektalna primena rastvora u ampuli se vrši uz pomoć plastičnog aplikatora koji je fiksiran na kraju šprica. Ukoliko je volumen koji treba dati suviše mali, može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 mL. Ukupnu dozu treba dati odjednom, a ponovljenu rektalnu primenu treba izbegavati.

Upotreba kod dece mlađe od 6 meseci se ne preporučuje, pošto su dostupni podaci o primeni kod ove populacije ograničeni.

*Intramuskularna (i.m.) primena:* doze se primenjuju u opsegu od 0,05 do 0,15 mg/kg. Obično nije potrebna ukupna doza veća od 10 mg. Ovaj vid primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Rektalna primena je bolja, jer je i.m. injekcija leka bolna.

Kod dece čija je telesna masa manja od 15 kg se ne preporučuju rastvori midazolama čija je koncentracija veća od 1 mg/mL. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

## DOZIRANJE KOD ANESTEZIJE

### **Premedikacija**

Premedikacija midazolamom koji se daje neposredno pre neke procedure dovodi do sedacije (indukcija pospanosti ili ošamućenosti i smanjenje zabrinutosti) i preoperativnog slabljenja pamćenja. Midazolam se takođe može primeniti u kombinaciji sa antiholinergicima. Kod ove indikacije, midazolam treba primeniti i.v. ili i.m., duboko u veliku mišićnu masu 20 do 60 minuta pre indukcije anestezije, ili još bolje, rektalnim putem kod dece (videti u nastavku). Konstantno praćenje stanja ovih pacijenata posle primene premedikacije je obavezno s obzirom na to da osetljivost kod različitih osoba varira i može doći do pojave simptoma predoziranja.

### *Odrasli*

Za preoperativnu sedaciju i slabljenje sećanja na preoperativne događaje, preporučena doza za odrasle sa ASA skorom I i II koji su mlađi od 60 godina je 1-2 mg i.v. ponoviti po potrebi, ili 0,07 do 0,1 mg/kg i.m. Ova doza se mora smanjiti i individualno odrediti ukoliko se midazolam primenjuje kod osoba starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima. Preporučuje se početna i.v. doza od 0,5 mg i po potrebi se mora polako titrirati. Preporučuje se i.m. primena doza od 0,025 do 0,05 mg/kg. U slučaju istovremene primene narkotika doza midazolama treba biti smanjena. Uobičajena doza je 2 do 3 mg.

## Pedijatrijski pacijenti

### Novorođenčad i deca uzrasta do 6 meseci:

Upotreba kod dece mlađe od 6 meseci se ne preporučuje s obzirom na to da su dostupni podaci o primeni kod ove populacije ograničeni.

### Deca uzrasta preko 6 meseci

**Rektalna primena:** ukupnu dozu midazolama koja se obično kreće od 0,3 do 0,5 mg/kg treba primeniti 15 do 30 minuta pre indukcije anestezije. Rektalna primena rastvora u ampulama se vrši uz pomoć plastičnog aplikatora koji je fiksiran na vrhu šprica. Ukoliko je volumen koji treba ubrizgati suviše mali, može se dodati voda do ukupnog volumena od 10 mL.

**Intramuskularna (i.m.) primena:** s obzirom na to da je i.m. injekcija bolna, ovaj način primene treba koristiti samo u izuzetnim slučajevima. Preporučuje se rektalna primena. Međutim, pokazalo se da je i.m. primenjena doza midazolama od 0,08 do 0,2 mg/kg efikasna i bezbedna. Kod dece uzrasta između godinu dana i 15 godina, potrebne su srazmerno veće doze nego kod odraslih u odnosu na telesnu masu.

Kod dece čija je telesna masa manja od 15 kg, rastvori midazolama čija je koncentracija viša od 1 mg/mL se ne preporučuju. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

## Indukcija

### Odrasli

Ukoliko se midazolam koristi za indukciju anestezije pre nego što se primene drugi anestetici, individualni odgovor se razlikuje. Dozu treba titrirati dok se ne postigne željeni efekat u skladu sa starošću pacijenta i kliničkim stanjem. Kada se midazolam koristi pre ili u kombinaciji sa drugim intravenskim ili inhalacionim lekovima za indukciju anestezije, inicijalnu dozu svakog od ovih lekova treba značajno smanjiti, ponekad i na 25% uobičajene početne doze pojedinih lekova. Željeni nivo anestezije se postiže postepenom titracijom. Intravenska doza midazolama za indukciju treba da se daje polako i postepeno. Svako dodavanje, ne veće od 5 mg, treba ubrizgavati tokom 20 do 30 sekundi, ostavljajući interval od 2 minuta između svakog dodavanja.

- U premedikaciji odraslih osoba mlađih od 60 godina, obično je dovoljna i.v. doza od 0,15 do 0,2 mg/kg.
- Kod odraslih osoba mlađih od 60 godina koje nisu podvrgnute premedikaciji, ova doza može biti viša (0,3 do 0,35 mg/kg i.v.). Ukoliko je to potrebno za završetak indukcije, mogu se koristiti povećanja od približno 25% inicijalne doze koja je primenjena kod datog pacijenta. Umesto toga, indukcija se može završiti inhalacionim anestheticima. U rezistentnim slučajevima se može upotrebiti ukupna doza do 0,6 mg/kg za indukciju, ali tako velike doze mogu da produže oporavak.
- U premedikaciji odraslih osoba starijih od 60 godina, iscrpljenih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, dozu treba značajno smanjiti, npr. do 0,05 – 0,15 mg/kg datu i.v. tokom 20-30 sekundi i pustiti 2 minuta do postizanja efekta.
- Kod odraslih osoba starijih od 60 godina kod kojih nije primenjena premedikacija obično su potrebne veće doze midazolama za indukciju: preporučuje se inicijalna doza od 0,15 do 0,3 mg/kg. Kod pacijenata sa teškim sistemskim oboljenjima ili drugim oboljenjima kod kojih nije vršena premedikacija obično je potrebna niža doza midazolama za indukciju. Obično je dovoljna početna doza od 0,15 do 0,25 mg/kg.

## Sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji

### Odrasli

Midazolam se može primeniti kao sedativna komponenta u kombinovanoj anesteziji bilo u vidu dodatnih intermitentnih malih i.v. doza (opseg između 0,03 i 0,1 mg/kg) ili u vidu kontinuirane infuzije i.v. midazolama (opseg između 0,03 i 0,1 mg/kg) obično u kombinaciji sa analgeticima. Doze i intervali između doza se razlikuju u zavisnosti od individualne reakcije pacijenta.

Kod odraslih osoba starijih od 60 godina, slabih pacijenata ili pacijenata sa hroničnim oboljenjima, potrebne su niže doze održavanja.

## Sedacija u jedinici intenzivne nege

Željeni nivo sedacije se postiže postepenom titracijom midazolama posle čega sledi kontinuirana infuzija ili intermitentni bolus, u zavisnosti od kliničkih potreba, fizičkog stanja, starosti i lekova koji se istovremeno primenjuju (videti odeljak: „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”)

### *Odrasli:*

*Udarna i.v. doza:* 0,03 do 0,3 mg/kg treba davati polako uz postepeno povećanje. Svako povećanje od 1 do 2,5 mg treba ubrizgavati tokom 20 do 30 sekundi, a između treba pustiti da prođe 2 minuta. Kod pacijenata sa hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, udarnu dozu treba smanjiti ili izostaviti. Kada se midazolam primenjuje sa jakim analgetikom, treba prvo primeniti analgetik, tako da se sedativni efekat midazolama bezbedno titrira počev od maksimalnog intenziteta sedacije izazvane analgetikom.

*Intravenska (i.v.) doza održavanja:* doze mogu da se kreću od 0,03 do 0,2 mg/kg/h. Kod pacijenata sa hipovolemijom, vazokonstrikcijom ili hipotermijom, dozu održavanja treba smanjiti. Nivo sedacije treba redovno procenjivati. Kod dugotrajne sedacije može se razviti tolerancija, pa se doze moraju povećati.

### *Novorođenčad i deca uzrasta do 6 meseci*

Midazolam treba primeniti u vidu kontinuirane i.v. infuzije, počevši sa 0,03 mg/kg/h (0,5 mikrograma/kg/min) kod novorođenčadi gestacione starosti < 32 nedelje ili 0,06 mg/kg/h (1 mikrogram /kg/min) kod novorođenčadi gestacione starosti > 32 nedelje, i dece do 6 meseci.

Intravenske udarne doze se ne preporučuju kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi i dece uzrasta do 6 meseci, već umesto toga infuzija može da bude brža tokom prvih nekoliko sati kako bi se postigla terapijska koncentracija u plazmi. Brzinu infuzije treba pažljivo i više puta procenjivati, posebno posle prvih 24 sata tako da može da se primeni najniža efektivna doza i smanji mogućnost akumulacije leka.

Potrebno je pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom.

### *Deca starija od 6 meseci*

Kod intubiranih pedijatrijskih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, inicijalnu dozu od 0,05 do 0,2 mg/kg i.v. treba primeniti polako tokom najmanje 2-3 minuta kako bi se postigao željeni klinički efekat. Midazolam se ne sme primenjivati u vidu brzih intravenskih doza. Posle udarne doze sledi kontinuirana i.v. infuzija u dozi od 0,06 do 0,12 mg/kg/h (1 do 2 mikrograma/kg/min). Brzina infuzije se može povećati ili smanjiti (generalno za 25% inicijalne ili svake sledeće brzine infuzije), po potrebi, ili se može primeniti dopunska i.v. doza midazolama kako bi se pojačao ili održao željeni efekat.

Pri započinjanju infuzije midazolama kod hemodinamski kompromitovanih pacijenata, uobičajenu udarnu dozu treba titrirati uz mala postepena povećanja, a pacijenta treba pratiti zbog hemodinamske nestabilnosti, npr. hipotenzije. Ovi pacijenti su takođe osetljivi na dejstvo midazolama na respiratornu depresiju, i oni iziskuju pažljivo praćenje brzine respiracije i zasićenosti kiseonikom.

Kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi i dece čija je telesna masa manja od 15 kg, rastvori midazolama u koncentracijama višim od 1 mg/mL se ne preporučuju. Veće koncentracije treba razblažiti do 1 mg/mL.

## Primena kod posebnih grupa pacijenata

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min) farmakokinetika slobodnog midazolama nakon jedne i.v. doze slična je kao kod zdravih dobrovoljaca. Međutim, nakon produžene infuzije u jedinicama intenzivne nege, srednje vreme trajanja sedativnog dejstva kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom je bila značajno veća, najverovatnije zbog nagomilavanja alfa hidroksimidazolam glukuronida.

Ne postoje posebni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30mL/min) koji su primali midazolam za indukciju anestezije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre smanjuje klirens i.v. midazolama sa posledičnim povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije. Zbog toga klinički efekti mogu biti jači i produženi. Potrebnu dozu treba smanjiti i uspostaviti stalno praćenje vitalnih znakova (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

#### *Pedijatrijska populacija*

Videti prethodno, kao i odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”.

### **Kontraindikacije**

Primena ovog leka kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na benzodiazepine ili bilo koju pomoćnu supstancu leka.

Primena ovog leka za sedaciju svesnih pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom ili akutnom respiratornom depresijom.

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Midazolam mora biti primenjen isključivo od strane iskusnih lekara, u jedinicama potpuno opremljenim za praćenje i podršku respiratornih i kardiovaskularnih funkcija, i osoba posebno obučeni za prepoznavanje i saniranje očekivanih neželjenih događaja, uključujući respiratornu i srčanu reanimaciju.

Prijavljeni su slučajevi teških kardiopulmonalnih neželjenih događaja, uključujući respiratornu depresiju, apneju, respiratorni zastoj i/ili srčani zastoj. Postoji veća verovatnoća za javljanje tih po život opasnih događaja ukoliko se injekcija da suviše brzo ili ukoliko se primeni visoka doza. (videti odeljak: „Neželjena dejstva”).

Poseban oprez je potreban za postizanje sedacije kod svesnih pacijenata sa oštećenom respiratornom funkcijom.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta ispod 6 meseci su posebno osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju, pa je stoga titracija sa malim povećanjima do postizanja kliničkog efekta kao i pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom od suštinskog značaja.

Kada se midazolam koristi za premedikaciju, obavezna je adekvatna opservacija pacijenta posle primene leka obzirom da se osetljivost razlikuje od osobe do osobe, a mogu se javiti i simptomi predoziranja.

Treba biti posebno oprezan kada se midazolam daje pacijentima sa visokim rizikom:

- odrasli starosti preko 60 godina
- hronično oboleli ili slabi pacijenti, npr.
- pacijenti sa hroničnom respiratornom insuficijencijom
- pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, oštećenom funkcijom jetre ili srca.
- pedijatrijski pacijenti, posebno oni sa kardiovaskularnom nestabilnošću.

Pacijenti sa visokim rizikom zahtevaju primenu nižih doza (videti odeljak: „Doziranje i način primene”) i stalno praćenje stanja radi otkrivanja ranih znakova promene vitalnih funkcija.

Kao i kod svih supstanci koje izazivaju depresiju CNS-a i/ili ispoljavaju miorelaksantna svojstva, pri primeni midazolama treba biti posebno oprezan kod pacijenata sa mijastenijom gravis.

### *Tolerancija*

Zabeležen je određeni gubitak efikasnosti ukoliko se midazolam koristi za dugoročnu sedaciju u jedinicama intenzivne nege.

### *Zavisnost*

Ukoliko se midazolam koristi za dugoročnu sedaciju u jedinicama intenzivne nege, treba imati u vidu da može doći do razvoja fizičke zavisnosti od midazolama. Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i trajanjem lečenja; takođe, rizik je veći kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola i/ili droga (videti odeljak: „Neželjena dejstva”).

### *Simptomi obustave*

Tokom produžene terapije midazolamom u jedinicama intenzivne nege može doći do razvoja fizičke zavisnosti. Iz tog razloga će nagli prekid terapije biti praćen simptomima obustave. Može doći do sledećih simptoma: glavobolja, bol u mišićima, anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuzija, razdražljivost, nesanica sa povratnim efektom (rebound efekat), promene raspoloženja, halucinacije i konvulzije. S obzirom na to da je rizik od simptoma obustave veći posle naglog prekidalečenja, preporučuje se postepeno smanjenje doze.

### *Amnezija*

Midazolam izaziva anterogradnu amneziju (ovaj efekat je često veoma poželjan u situacijama kao što su one pre i tokom hirurških i dijagnostičkih procedura), čije trajanje je direktno povezano sa primenjenom dozom. Produžena amnezija može da predstavlja problem kod ambulantnih pacijenata koji treba da budu otpušteni posle intervencije. Posle parenteralne primene midazolama, pacijente treba otpustiti iz bolnice ili ordinacije samo ukoliko imaju pratnju.

### *Paradoksalne reakcije*

Paradoksalne reakcije, kao što su agitacija, nevoljni pokreti (uključujući tonusne/klonusne konvulzije i mišićni tremor), hiperaktivnost, nasilnost, bes, agresivnost, paroksizmalna ekscitacija i napadi, zabeleženi su pri primeni midazolama. Ove reakcije mogu da se jave pri primeni visokih doza i/ili ukoliko se injekcija primeni brzo. Najveća incidencija takvih reakcija je zabeležena kod dece i osoba starijeg životnog doba.

### *Izmenjena eliminacija midazolama*

Eliminacija midazolama može biti izmenjena kod pacijenata koji primaju jedinjenja koja inhibiraju ili indukuju CYP3A4, pa prema tome treba prilagoditi dozu midazolama (videti odeljak: „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

Eliminacija midazolama takođe može biti odložena kod pacijenata sa disfunkcijom jetre, malim minutnim volumenom kao i kod novorođenčadi (videti odeljak: „Farmakokinetički podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

### *Prevrmeno rođena deca i novorođenčad*

Zbog povećanog rizika od apneje, savetuje se izuzetan oprez pri sedaciji prevremeno rođene novorođenčadi i neintubiranih nedonoščadi. Potrebno je pažljivo praćenje brzine respiracije i saturacije kiseonikom.

Brzu injekciju midazolama treba izbegavati kod novorođenčadi.

Novorođenčad imaju smanjenu i/ili nezrelu funkciju organa i takođe su osetljivi na duboke i/ili produžene respiratorne efekte midazolama.

Neželjeni hemodinamski događaji su zabeleženi kod pedijatrijskih pacijenata sa kardiovaskularnom nestabilnošću i kod ove populacije treba izbegavati brzu intravensku primenu.

### *Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 6 meseci*

U ovoj populaciji, midazolam je indikovano za sedaciju isključivo u jedinicama intenzivne nege.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta do 6 meseci su posebno osetljivi na opstrukciju disajnih puteva i hipoventilaciju, zbog toga je titracija uz postepeno povećanje do postizanja terapijskog dejstva i pažljivo praćenje brzine disanja i saturacije kiseonikom od suštinske važnosti ( videti prethodni odeljak *Prevrmeno rođena deca*).

### *Istovremena upotreba alkohola /CNS depresora*

Treba izbegavati istovremenu primenu midazolama sa alkoholom i /ili depresorima CNS-a. Takva istovremena primena ima potencijal da uveća terapijsko dejstvo midazolama uključujući tešku sedaciju ili klinički značajnu respiratornu depresiju (videti odeljak: „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

### *Medicinska istorija alkoholizma ili zloupotrebe droga*

Midazolam kao i ostale benzodiazepine treba izbegavati kod pacijenata sa istorijom alkoholizma ili zloupotrebe droga.

### *Kriterijumi za otpust pacijenata*

Nakon primanja midazolama, pacijente treba otpustiti iz bolnice ili konsultantske sobe samo na preporuku lekara koji je učestvovao u lečenju, kao i uz pratnju druge osobe.

Preporučuje se da nakon otpuštanja iz bolnice ili ordinacije pacijent odlazi kući u pratnji druge osobe.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23mg) po ampuli, tj. u suštini je bez natrijuma.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### **Farmakokinetičke interakcije**

Midazolam se metaboliše preko CYP3A4.

Inibitori i induktori CYP3A4 imaju potencijal da povećaju, odnosno smanje koncentraciju leka u plazmi, što posledično utiče i na dejstvomidazolama, te je u skladu sa tim potrebno prilagođavanje doze.

Farmakokinetička interakcija sa CYP3A4 inhibitorima i induktorima su intezivnije sa oralnim u poređenju sa i.v. midazolamom, jer CYP3A4 postoji i u gornjem delu gastrointestinalnog trakta. To se događa zbog toga što će se peroralnim putem menjati oboje, i sistemski klirens i raspoloživost, dok se pri parenteralnoj primeni menja samo sitemski klirens.

Nakon jedne doze i.v. primenjenog midazolama, posledice maksimalnog kliničkog efekta zbog CYP3A4 inhibicije biće minorne, dok će trajanje efekata biti produženo. Međutim, nakon produženog doziranja midazolama, i veličina i trajanje dejstva biće produženo u prisustvu inhibitora CYP3A4.

Nema dostupnih podataka o efektima CYP3A4 na promenu farmakokinetike midazolama nakon rektalne i intramuskularne primene. Očekivano je da su ove interakcije manje naglašene kod rektalne nego kod oralne primene zato što se gastrointestinalni trakt zaobilazi, a nakon intramuskularne primene efekti CYP3A4 promene ne bi trebalo da se bitno razlikuju od onih zapaženih sa i.v. primenom midazolama.

Stoga se preporučuje da se pažljivo prate klinički odgovor i vitalni znaci tokom upotrebe midazolama, uzimajući u obzir da oni mogu biti jači i dugotrajniji, nakon istovremene primene inhibitora CYP3A4, bilo da je dat samo jednom. Naime, primena visokih doza ili dugotrajne infuzije midazolama kod pacijenata koji primaju jake CYP3A4 inhibitore, npr. tokom lečenja u jedinicama intenzivne nege, može da dovede do dugotrajnih hipnotičkih efekata, odloženog oporavka i respiratorne depresije, što iziskuje prilagođavanje doze.

Što se tiče indukcije, treba uzeti u obzir da je procesu indukcije potrebno nekoliko dana da bi se postiglo maksimalno dejstvo i nekoliko dana da dejstvo prestane. Suprotno lečenju od nekoliko dana sa induktorom, kratkoročno lečenje induktorom uz primenu midazolama očekivano rezultira manjim međusobnim interakcijama. Međutim, kod kratkotrajne primene jakih induktora ne može se isključiti značajna indukcija.

Nije poznato da Midazolam menja farmakokinetiku drugih lekova.

### *Lekovi koji inhibiraju CYP3A*

#### *Azolni antifungicidi*

- Ketokonazol povećava koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi 5 puta, dok je terminalno poluvreme eliminacije povećano oko 3 puta. Ako se parenteralni midazolam primenjuje istovremeno sa jakim CYP3A inhibitorima ketokonazola, treba ih primeniti u jedinicama intezivne nege ili gde je

obezbeđeno stalno praćenje i adekvatna medicinska pomoć u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Treba razmotriti smanjenje i prilagođavanje doze, naročito ako se primenjuje više od jedne i.v. doze midazolama. Ista preporuka važi i za druge azolne antifungicide (videti u nastavku teksta), pošto su prijavljeni slučajevi povećanog sedativnog dejstva i.v. midazolama, samo manji.

- Vorikonazol povećava izloženost intravenskom midazolamu 3 puta, dok se njegovo poluvreme eliminacije povećava oko 3 puta.
- Flukonazol i itrakonazol povećavaju koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi 2-3 puta, zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 2,4 puta za itrakonazol odnosno 1,5 puta za flukonazol.
- Posakonazol povećava koncentraciju intravenskog midazolama oko 2 puta.
- Treba uzeti u obzir da ako se midazolam primeni oralno, izloženost će drastično biti veća od prethodno pomenutih, posebno sa ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom.

Ampule midazolama nisu namenjene za oralnu primenu.

#### *Makrolodni antibiotici*

- Eritromicin dovodi do povećanja koncentracije intravenskog midazolama u plazmi oko 1,6 -2 puta zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 1,5-1,8 puta.
- Klaritromicin povećava koncentraciju midazolama do 2,5 puta zajedno sa povećanjem poluvremena eliminacije 1,5-2 puta.

#### *Dodatne informacije za oralno primenjeni midazolam*

- Roksitromicin: dok informacije za roksitromicin sa i.v. midazolamom nisu dostupne, njegov blagi efekat na poluvreme eliminacije oralnog midazolama, povećavajući ga za 30%, dovodi do zaključka da su efekti roksitromicina na intravenski midazolam minorni.

#### *Inhibitori HIV proteaze*

- Sakvinavir i drugi inhibitori HIV proteaze: istovremena primena inhibitora proteaze može dovesti do velikog povećanja koncentracije midazolama. Nakon istovremene primene sa ritonavinom pojačanim lopinavirom, koncentracija intravenskog midazolama u plazmi povećana je 5,4 puta, sa sličnim povećanjem i u terminalnom poluvremenu eliminacije. Ako se parenteralni midazolam istovremeno primeni sa inhibitorima HIV proteaza, šema lečenja je ista kao prethodno pomenuta sa azolnim antifungicidima, ketokonazolom.

#### *Dodatne informacije za oralni midazolam*

Na osnovu podataka za druge CYP3A4 inhibitore, očekuje se da koncentracija midazolama u plazmi bude značajno veća nego kada se midazolam primenjuje oralno. Stoga, inhibitore proteaze ne treba primenjivati istovremeno sa oralno primenjenim midazolamom.

#### *Blokatori kalcijumovih kanala*

- Diltiazem: Jedna doza diltiazema povećava koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi za oko 25% i terminalno poluvreme eliminacije se produžava za 43%.

#### *Dodatne informacije za oralni midazolam*

- Verapamil/diltiazem povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi za oko 3, odnosno 4 puta. Terminalno poluvreme eliminacije midazolama se povećalo za 41% odnosno 49%.

#### *Drugi lekovi/biljni preparati*

- Atorvastatin pokazuje povećanje koncentracije i.v. midazolama za 1,4 puta u plazmi u odnosu na kontrolnu grupu.



### *Dodatne informacije za oralni midazolam*

- Nefazodon povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi 4,6 puta zajedno sa povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije 1,6 puta.
- Aprepitant dozno zavisno povećava koncentraciju oralnog midazolama u plazmi 3,3 puta nakon 80 mg/dan zajedno sa povećanjem terminalnog poluvremena eliminacije 2 puta.

### *Lekovi koji indukuju CYP3A*

- Rifampicin smanjuje koncentraciju intravenskog midazolama u plazmi za oko 60% nakon 7 dana primene rifampicina od 600 mg. Terminalno poluvreme eliminacije se smanjuje za oko 50-60%.

### *Dodatne informacije za oralni midazolam*

- Rifampicin smanjuje koncentraciju oralnog midazolama u plazmi za 96% kod zdravih osoba, dok je psihomotorni efekat skoro u potpunosti izgubljen.
- Karbamazepin/ fenitoin: Ponovljene doze karbamazepina ili fenitoina dovode do smanjena koncentracije oralnog midazolama u plazmi do 90% i skraćuju terminalno poluvreme eliminacije za 60%.
- Efavirenz: odnos CYP3A4 metabolita alfa-hidroksi-midazolama povećan je 5 puta u odnosu na midazolam, što potvrđuje indukciono delovanje efavirenza na CYP3A4.

### *Biljni lekovi i hrana*

- Kantarion smanjuje koncentraciju midazolama za oko 20-40% zajedno sa smanjenjem terminalnog poluvremena eliminacije za oko 15-17%. Zavisno od specifičnosti ekstrakta kantariona, indukcioni efekat CYP3A4 može varirati.

### *Farmakodinamska lek-lek interakcija*

Istovremena primena midazolama sa drugim sedativima/hipnotičkim lekovima i lekovima koji dovode do depresije CNS, uključujući alkohol, dovodi do povećane sedacije i respiratorne depresije.

Primeri uključuju opijadne derivate (koji se mogu koristiti kao analgetici, antitusici ili supstitutivna terapija) antipsihotike, druge benzodiazepine koji se koriste kao anksiolitici ili hipnotici, barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepresive, H1 antihistaminike starije generacije i antihipertenzive sa centralnim delovanjem.

Alkohol može znatno poboljšati sedativno dejstvo midazolama. Unos alkohola treba izbegavati u slučaju primene midazolama (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

Midazolam smanjuje minimalnu alveolarnu koncentraciju (MAK) inhalacionih anestetika

### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nema dovoljno podataka o midazolamu kako bi se procenila njegova bezbednost tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na teratogeno dejstvo, ali je zabeležena fetalna toksičnost kao i sa drugim benzodiazepinima. Nema podataka o izlaganju tokom prva dva trimestra trudnoće.

Davanje visokih doza midazolama u poslednjem trimestru trudnoće, tokom porođaja ili kada se koristi kao lek za indukciju anestezije kod carskog reza izaziva, kako je zabeleženo, neželjena dejstva kako kod majke tako i kod fetusa (inhalacioni rizik kod majke, nepravilni srčani otkucaji kod fetusa, hipotonija, nedovoljno sisanje, hipotermija i respiratorna depresija kod novorođenčeta).

Takođe, odojčad majki koje su dobijale benzodiazepine hronično tokom poslednje faze trudnoće mogu da razviju fizičku zavisnost i mogu da budu izložena istom riziku od nastanka simptoma obustave u postnatalnom periodu.

Posledično, midazolam se može koristiti tokom trudnoće ukoliko je izričito neophodno. Njegovu primenu treba izbegavati kod carskog reza.

Rizik kome se izlaže novorođenče treba uzeti u obzir pri primeni midazolama tokom bilo kog hirurškog zahvata neposredno pred porođaj.

Midazolam u malim količinama prolazi u majčino mleko. Majke koje doje treba uputiti da prekinu dojenje tokom perioda od 24 sata posle primene midazolama.

### Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija, oslabljena pažnja i oslabljena mišićna funkcija mogu negativno da utiču na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Pre dobijanja midazolama, pacijenta treba upozoriti da ne upravlja vozilom, niti da rukuje mašinama sve dok se potpuno ne oporavi. Lekar treba da odluči o tome kada pacijent može da nastavi sa ovim aktivnostima. Preporučuje se da posle otpuštanja ovi pacijenti imaju pratioca pri odlasku kući.

### Neželjena dejstva

Zabeležena je pojava sledećih neželjenih dejstava (učestalost nepoznata, ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka) posle injekcije midazolama:

Kategorije učestalosti neželjenih dejstava su sledeće:

Veoma česta  $\geq 1/10$ ;

Česta  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ;

Povremena  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ;

Retka  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ;

Veoma retka  $< 1/10000$ ;

Nepoznata učestalost (ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka).

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
nepoznata učestalost	Preosetljivost, angioedem, anafilaktički šok
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije Agitacija*, nasilnost*, bes*, agresivnost*, uzbuđenost* Fizička zavisnost i sindrom obustave Zloupotreba
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
nepoznata učestalost	Nevoljni pokreti (uključujući tonusne/klonusne pokrete i mišićni tremor)*, hiperaktivnost* Sedacija (produžena i postoperativna), smanjena budnost, somnolencija, glavobolja, vrtoglavica, ataksija, anterogradna amnezija**, čije je trajanje direktno povezano sa

	<p>primjenom dozom</p> <p>Prijavljene su konvulzije kod prevremeno rođene odojčadi i novorođenčadi</p> <p>Konvulzije nakon obustave leka</p>
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Srčani zastoj, bradikardija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Hipotenzija, vazodilatacija, tromboflebitis, tromboza
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Depresija disanja, apneja, zastoj disanja, dispneja, laringospazam, štucaje
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
nepoznata učestalost	Mučnina, povraćanje, opstipacija, suvoća usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
nepoznata učestalost	Osip, urtikarija, svrab
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
nepoznata učestalost	Zamor, eritem i bol na mestu injekcije
<i>Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije</i>	
nepoznata učestalost	Padovi, frakture***
<i>Socijalne okolnosti</i>	
nepoznata učestalost	Uvrede*

\*Prijavljene su paradoksalne reakcije na lek, posebno među decom i starijim osobama (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

\*\*Anterogradna amnezija može i dalje da bude prisutna na kraju postupka, a u izolovanim slučajevima je zabeležena produžena amnezija (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

\*\*\* Prijavljeni su padovi i frakture kod pacijenata koji uzimaju benzodiazepine. Rizik od padova i frakture je povećan u slučaju istovremene primene sedativa (uključujući alkoholna pića) i kod pacijenata starije životne dobi.

**Zavisnost:** Upotreba midazolama, čak i u terapijskim dozama, može da dovede do fizičke zavisnosti. Posle produžene i.v.primene, prekid, posebno nagli prekid primene može da bude praćen simptomima obustave uključujući i konvulzije (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”). Prijavljeni su slučajevi zloupotrebe.

Zapažena su ozbiljna kardiorespiratorna neželjena dejstva.

Do incidenata koji ugrožavaju život pacijenta će verovatnije doći kod odraslih osoba starijih od 60 godina kao i kod onih kod kojih je prethodno postojala respiratorna insuficijencija ili oslabljena srčana funkcija,

posebno ukoliko se injekcija da suviše brzo ili ukoliko se primeni suviše velika doza (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

#### *Simptomi*

Kao i drugi benzodiazepini, midazolam često uzrokuje ošamućenost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje midazolamom retko je životno ugrožavajuće ako se lek uzme sam, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije, i u retkim slučajevima do kome. Koma, ako se dogodi, uobičajeno traje nekoliko časova, ali može biti dugotrajna i ciklična, naročito kod starijih pacijenata. Efekat benzodiazepina na depresiju disanja je ozbiljniji kod pacijenata sa respiratornim oboljenjima. Benzodiazepini pojačavaju dejstvo drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

#### *Lečenje*

Pratiti vitalne znake pacijenta i sprovesti suportivne mere u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta. U posebnim slučajevima, pacijenti mogu zahtevati simptomatsko lečenje kardiorespiratornih simptoma i simptoma centralnog nervnog sistema.

U slučaju oralne primene, dalju resorpciju treba sprečiti adekvatnim metodom, npr. lečenje unutar 1-2 sata aktivnim ugljem. Zaštita disajnih puteva je nužna prilikom primene aktivnog uglja kod pospanih pacijenata. U slučaju mešane ingestije može biti potrebno ispiranje želuca, ali ne kao uobičajena metoda.

Ako je depresija CNS teška, treba razmotriti upotrebu flumazenila, antagonista benzodiazepina. Ovo treba primeniti samo u uslovima gde je moguć stalni nadzor pacijenta. Zbog kratkog poluvremena eliminacije (oko 1 sat), pacijenti kojima je primenjen flumazenil će zahtevati praćenje nakon što njegovo dejstvo prođe. Flumazenil treba da se koristi sa velikim oprezom, u prisustvu lekova koji smanjuju prag epileptičkih napada (npr. tricikličnih antidepresiva). Za više informacija o pravilnoj upotrebi leka, pogledati informacije o propisivanju flumazenila.

### **FARMACEUTSKI PODACI**

#### **Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid;  
Hlorovodonična kiselina 37%;  
Natrijum-hidroksid;  
Voda za injekcije.

#### **Inkompatibilnost**

Ne razblaživati Dormicum ampule sa proizvodom Macrodex 6% u glukozi.

Ne mešati sadržaj Dormicum ampula sa alkalnim injekcijama. Midazolam se taloži u prisustvu natrijum-bikarbonata.

Dormicum ampule se ne smeju mešati sa ostalim rastvorima, osim onih koji su navedeni u odeljku: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) ”.

### **Rok upotrebe**

5 godina

Pripremljeni rastvor ostaje fizički i hemijski stabilan tokom 24 sata na sobnoj temepraturiu ili 3 dana na 5 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnka, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako je rastvaranje/razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima (videti odeljak: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) ”).

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Dormicum 5mg/5mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula i Uputstvo za lek.

Dormicum 15mg/3mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (hidrolitičke otpornosti tip I, Ph. Eur).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Potvrđena je kompatibilnost sa sledećim infuzionim rastvorima:

- Natrijum-hlorid 0,9%
- Glukoza 5%
- Glukoza 10%
- Levuloza 5%
- Ringerov rastvor
- Hartmanov rastvor

Pripremljeni rastvor ostaje fizički i hemijski stabilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 3 dana na 5°C.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako je rastvaranje/razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Dormicum ampule su za jednokratnu upotrebu. Pre upotrebe ampule je potrebno vizuelno proveriti.

Upotrebiti samo bistar rastvor bez prisustva čestica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Ovo Uputstvo za lek je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00502-2017-8-002 od 10.01.2018.